

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 7 月 31 日 (31.07.2003)

PCT

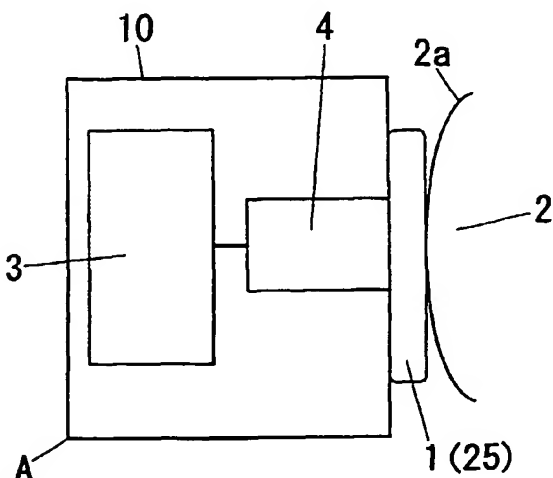
(10) 国際公開番号
WO 03/061753 A1

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 国際特許分類: A61M 37/00</p> <p>(21) 国際出願番号: PCT/JP03/00455</p> <p>(22) 国際出願日: 2003 年 1 月 21 日 (21.01.2003)</p> <p>(25) 国際出願の言語: 日本語</p> <p>(26) 国際公開の言語: 日本語</p> <p>(30) 優先権データ:
特願2002-12143 2002 年 1 月 21 日 (21.01.2002) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 松下電工株式会社 (MATSUSHITA ELECTRIC WORKS, LTD.) [JP/JP]; 〒571-8686 大阪府 門真市 大字門真 1 0 4 8 番地 Osaka (JP).</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松村 祐子 (MATSUMURA, Yuko) [JP/JP]; 〒571-8686 大阪府 門真市 大</p> | <p>字門真 1 0 4 8 番地 松下電工株式会社内 Osaka (JP). 佐藤 安広 (SATO, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒571-8686 大阪府 門真市 大字門真 1 0 4 8 番地 松下電工株式会社内 Osaka (JP).</p> <p>(74) 代理人: 青山 葆, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府 大阪市中央区 城見 1 丁目 3 番 7 号 IMP ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).</p> <p>(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.</p> <p>(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,</p> |
|---|--|

[続葉有]

(54) Title: ULTRASONIC PERCUTANEOUS PERMEATING DEVICE, ULTRASONIC PERCUTANEOUS PERMEATING KIT, AND ULTRASONIC PERCUTANEOUS PERMEATING METHOD

(54) 発明の名称: 超音波経皮浸透装置、超音波経皮浸透キット、及び超音波経皮浸透方法



(57) Abstract: A ultrasonic percutaneous permeating device (A) for allowing ultrasonic vibration to permeate from a skin surface into a living body when an agent (1) containing effective components is allowed to permeate into a living body (2) from a skin surface (2a), the device comprising an irradiation unit (4) for emitting ultrasonic wave having a frequency of at least 0.5 MHz from a surface to be able to contact the skin surface (2a) or an agent, and a control unit (3) for controlling the irradiation conditions of the irradiation unit.

(57) 要約:

この超音波経皮浸透装置Aは、有効成分を含んだ剤1を皮膚表面2aから生体2に浸透させるにあたって、超音波の振動を皮膚表面から生体に浸透させる。該装置は、皮膚2a又は剤に接触可能な面から、周波数が0.5MHz以上の超音波を照射する照射部4と、前記照射部の照射条件を制御する制御部3とを備える。



WO 03/061753 A1



AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

明 細 書

超音波経皮浸透装置、超音波経皮浸透キット、及び超音波経皮浸透方法

5 技術分野

本発明は、超音波振動を用いて経皮により有効成分を含む剤を生体の部位に局所的に浸透させるための超音波経皮浸透装置に関する。

背景技術

従来、経皮的に剤を浸透させ、剤に含有されている有効成分を皮膚や循環器系に作用させる技術として発達してきたのがDDS（経皮的薬物送達）であり、電気で浸透させるイオントフォレーシスは薬剤投与方法としてかなりの発達を遂げている。また、超音波振動を用いた技術も徐々に開発されており、特開昭52-115591号公報に記載されているように、ヘルペスの治療に対して周波数1MHzの超音波を照射して薬剤を皮膚に浸透させるものや、特許第2710281号公報に記載されているように、超音波出力を制御し、剤を循環器系に浸透させるものがある。

発明の開示

上記の特開昭52-115591号公報に記載の方法では、皮膚病変に対する剤の浸透効果を狙い、周波数1MHzで1W/cm²の超音波を用いて薬剤を浸透させている。しかし、皮膚や脂肪等の目的の部位への超音波の作用と超音波の特性とを併せて考えると、上記の超音波の照射条件が適しているとは言えない。

また、特許第2710281号公報に記載の方法では、薬剤を浸透させる目的の部位が循環器系であり、剤をより効果的に浸透させる超音波を制御している。しかし、この公報に記載の発明の目的はあくまでも循環器系への薬剤の浸透であり、経由地点である皮膚への作用については言及していない。

さらに、上記のいずれの公報にも超音波の照射と、剤の皮膚への塗布とのタイミングについては言及していない。しかし、本発明者らが新たに見出した、超音波の照射後も超音波の浸透効果が継続する事実を考慮すると、必ずしも、超音波の照射と剤の皮膚への塗布とを同時に行わなくてもよい。

本発明の目的は、皮膚及び脂肪組織や筋肉へ剤を安全に効果的に浸透させることができる超音波経皮浸透装置を提供することである。

本発明に係る超音波経皮浸透装置は、有効成分を含んだ剤を皮膚表面から生体に浸透させるにあたって、超音波の振動を皮膚表面から生体に浸透させる超音波
5 経皮浸透装置であって、

皮膚又は剤に接触可能な面から、周波数が0.5MHz以上の超音波を照射する照射部と、

前記照射部の照射条件を制御する制御部とを備える。

10 本発明に係る超音波経皮浸透装置によれば、周波数が0.5MHz以上の超音波を経皮的に照射する。そこで、超音波による皮膚角質層の細胞間脂質を緩くする性質と周波数の違いによる生体への作用の違いという二つの特性を活かして、剤を浸透させたい部位に効果的に剤を浸透させることができる。そのため、通常のように単に剤を皮膚に塗布する場合の何倍もの浸透性向上の効果を得ることができる。しかも、皮膚表面に火傷等の皮膚障害が発生するのを防止して安全で効果的に生体に剤を浸透させることができる。

また、前記制御部は、超音波の照射条件である周波数、照射パワー、出力のオンとオフとの間隔、照射時間のうちの少なくとも一つを制御する。

そこで、浸透させる部位や使用する剤に応じて最適な照射条件を得ることができ、安全で効果的に剤を浸透させることができる。

20 さらに、前記剤を浸透させる部位の深度を検知する検知部を有してもよく、この場合には、前記制御部は、前記検知部により検知された深度に剤を浸透させるための照射条件を制御する。

そこで、所望の部位に剤を確実に浸透させることができる。

25 またさらに、前記照射部は、周波数が異なる2以上の超音波を照射してもよい。また、前記照射部は、略1MHzの周波数の超音波と、2MHz以上の周波数の超音波とを同時に照射してもよい。

上記のように異なる周波数の2以上の超音波を皮膚に照射することによって、それぞれの超音波により生体に異なる作用を及ぼすことができ、剤を浸透させた

い部位により効果的に剤を浸透させることができる。

さらに、前記剤を浸透させる部位を温める温熱治具、前記剤を浸透させる部位に圧迫及び開放の繰り返しを行うマッサージ治具、前記剤を浸透させる部位に電気刺激を加える電気刺激治具、及び、前記剤を浸透させる部位に光刺激を加える光刺激治具のいずれか一つをさらに備えていてもよい。

本発明に係る超音波経皮浸透キットは、有効成分を含んだ剤を皮膚表面から生体に浸透させるにあたって、超音波の振動を皮膚表面から生体に浸透させる超音波経皮浸透キットであって、

有効成分を含んだ剤と、

前記剤に接触可能な面から、周波数が0.5 MHz以上の超音波を照射する照射部と、

前記照射部の照射条件を制御する制御部とを備える。

なお、前記有効成分は美白成分であってもよく、この場合、前記制御部は、前記超音波の周波数を3～7 MHzの範囲の周波数に制御する。

上記条件で超音波を皮膚に照射することにより、剤を表皮の基底層に安全に浸透させることができると共に、該基底層に存在するメラニンに効果的に剤を作用させることができ、高い美白効果を得ることができる。

またさらに、前記美白成分は、ビタミンC、ビタミンC誘導体、コウジ酸、グルコシド、グルタチオン、キウイエキス、エイジツエキス、アルブチン、アセロラエキスの群から選ばれる少なくとも一つを用い、剤型をゲルタイプ、ローションタイプ、リキッドタイプ、含浸タイプから選ばれる少なくとも一つを用いてもよい。

また、前記有効成分は、ビタミンA、ビタミンA酸誘導体、レチノール、グルタチオン、 α -ヒドロキシ酸、細胞賦活剤の群より選ばれる少なくとも一つの皺を改善するための有効成分を用いてもよい。

さらに、前記有効成分は、ビタミンB群、カプサイシン、カフェインの群から選ばれる少なくとも一つの脂肪を燃焼させるための有効成分を用いてもよい。上記の場合、前記制御部により超音波の周波数を0.7 MHz以上に制御する。

上記条件で超音波を皮膚に照射することによって、効果的な脂肪燃焼を行うことができ、瘦身効果を得ることができる。

またさらに、前記有効成分は、角質層深部に存在する白癬菌に対して有効なチオカルバミン酸系剤、イミダゾール系剤、アリルアミン系剤、アモロルフィン系剤、ウンデシレン酸及びその誘導体、抗真菌剤、抗白癬剤の群から選ばれる少なくとも一つの水虫に対する有効成分であってもよい。

さらに、前記剤は、基材に含浸されていてもよい。

上記のように剤を基材に含浸させることによって、剤を長期間安定して皮膚表面に作用させることができ、剤の浸透効果を向上させることができると共に、液状等の剤を取り扱いやすくなる。

本発明に係る超音波経皮浸透方法は、有効成分を含んだ剤を皮膚に接触させると同時に、前記剤を介して周波数が0.5MHz以上の超音波を皮膚表面に照射することを特徴とする。

他の方法では、有効成分を含んだ剤を皮膚に接触させた後、超音波を伝達する媒体を介して周波数が0.5MHz以上の超音波を皮膚表面に照射することを特徴とする。

上記のように、剤を皮膚に接触させる過程は、超音波の照射前に行われるので、剤は、超音波を皮膚に伝達させるための形状等の制約を受けない。そこで、浸透させたい剤をパック状等にして使用することができる。

さらに他の方法では、周波数が0.5MHz以上の超音波を皮膚表面に照射した後、有効成分を含んだ剤を前記超音波を浸透させた前記皮膚に接触させる。

またさらに他の方法では、有効成分を含んだ剤を皮膚に接触させる過程と、周波数が0.5MHz以上の超音波を皮膚表面に照射する過程と、

有効成分を含んだ剤を皮膚に接触させると同時に、前記剤を介して周波数が0.5MHz以上の超音波を皮膚表面に照射する過程との3つの過程のうち2以上の過程を選択し、前記選択した過程を時系列的に順に行うことを特徴とする。

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明の実施の形態に係る超音波経皮浸透装置の構成を示す概略図である。

図 2 の (a) ~ (c) は、本発明の実施の形態に係る超音波経皮浸透装置を用いた超音波経皮浸透方法の一例を示す時系列の順の概略図である。

5 図 3 の (a) ~ (c) は、本発明の実施の形態に係る超音波経皮浸透装置を用いた超音波経皮浸透方法の別の例を示す時系列の順の概略図である。

図 4 は、本発明の実施の形態に係る超音波経皮浸透装置の別の例の構成を示す概略図である。

10 図 5 は、本発明の具体例 1 におけるビタミン C の浸透量の比較を示すグラフである。

図 6 は、本発明の具体例 2 における超音波照射後の剤の浸透効果の持続を示すグラフである。

図 7 は、本発明の具体例 3 におけるシミの色の変化の比較を示すグラフである。

15 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施の形態を説明する。

図 1 に本発明の超音波経皮浸透装置 A の一例を示す。この超音波経皮浸透装置 A は、ケーシング 10 の内部に制御部 3 と照射部 4 とを備えている。照射部 4 は皮膚表面 2 a に照射する超音波を発生するための超音波振動子を備える。また、
20 制御部 3 は照射部 4 の超音波振動子から照射される超音波の照射条件を制御する電気回路を備える。この制御部 3 は、超音波の照射条件である周波数、照射パワー、出力のオンとオフの間隔（デューティー比）、照射時間のうちの少なくとも一つを制御する。尚、制御部 3 による照射条件の制御は自動であってもよいし手動であってもよい。そして、この超音波経皮浸透装置 A の照射部 4 を生体 2 の皮膚表面 2 a に近接させることにより、照射部 4 の超音波振動子から皮膚表面 2 a
25 に向かって超音波が照射され、この後、超音波が皮膚表面 2 a から生体 2 に浸透していくものである。尚、本発明では超音波を浸透させる生体 2 の目的の部位の表面側にある皮膚表面 2 a に超音波を照射するのが好ましい。また、照射部 4 による照射位置の調整や照射の開始等は自動でも手動でも構わない。

本発明の超音波経皮浸透装置Aによって、超音波を発生して生体2の皮膚表面2aに照射することによって、超音波の振動を皮膚表面2aから生体2の目的の部位に局所的に浸透させることができる。これによって、超音波の振動により皮膚角質層の細胞間脂質を緩くし（細胞間の流動性が高くなった状態）、生体2の目的の部位への剤1や有効成分の浸透性を高める（剤1や有効成分の浸透量を多くする）ことができる。また、剤1を生体2の目的の部位に浸透させるために適した照射条件の超音波を発生させて皮膚表面2aに照射して、生体2の目的の部位への剤1や有効成分の浸透性をさらに高めることができる。

なお、超音波は周波数により生体2への浸透能力が異なり、周波数が高いと、生体2の浅部（皮膚の近傍）でエネルギーが消費されて生体2の深部へはエネルギーがあまり浸透しない。逆に、周波数が低いと、生体2の浅部でのエネルギー消費は少なく、超音波のエネルギーは生体2の深部に浸透する。本発明の超音波経皮浸透装置Aによれば、上記の超音波の特性を利用して、生体2の目的の部位に局所的に剤1を効果的に浸透させることができる。

本発明の超音波経皮浸透装置Aから超音波を照射するにあたって、その照射条件は目的とする効果によって適宜変更可能であるが、美白効果を狙いとする場合は、生体2の浅部である表皮基底層のメラミンが有効成分を作用させるターゲットとなるので、皮膚表面2aから浅い部位であり、従って、高い周波数（3～7MHz）の超音波を用いて剤1を浸透させると効果的である。また、皺の改善を狙いとする場合は、皮膚真皮が有効成分を作用させるターゲットとなるので、中程度（1～3MHz）の周波数を用いて剤1を浸透させると効果的である。また、痩身効果を狙いとする場合は、生体2の深部である脂肪組織や筋肉層が有効成分を作用させるターゲットとなるので、低い周波数（0.5～2MHz、好ましくは0.7～1MHz）を用いて剤1を深部にまで浸透させると効果的である。

このように剤1を浸透させたい目的の部位の深さに適した超音波の照射条件を用いることが、効果的に剤1を浸透させるために必要である。従って、本発明の超音波経皮浸透装置Aは周波数が0.5～5MHzの超音波が発生可能であり、またこの範囲内で超音波の周波数が適宜設定可能に形成されている。

上記のように効果的に剤1を浸透させるために超音波の周波数の条件について

述べたが、超音波の照射パワーについても考慮する必要がある。上記のように、超音波の周波数が高いと浅部でエネルギーが消費されるために、その部分での発熱量も大きくなる。また、超音波の照射パワーが大きいと発熱量も大きくなるので、火傷等の皮膚障害の発生が懸念される。そこで、皮膚障害が発生しないような照射パワーを用いることが重要となる。剤1や有効成分の浸透効果が高く、且つ皮膚障害が発生しないようにするために、超音波の照射条件は、上記の周波数の範囲内で皮膚表面2aに対して 2 W/cm^2 以下にするのが好ましく、より好ましくは 0.7 W/cm^2 以下である。これにより、超音波のエネルギーが皮膚に集中することがなく、安全で効果的に剤1や有効成分を浸透させることができる。尚、剤1の浸透性を考慮して皮膚表面2aに対する照射パワーは 0.2 W/cm^2 以上にすることが好ましい。

本発明を用いて経皮的に浸透させる剤1は有効成分を含むものであって、化粧品（化粧水、乳液、エッセンス、クリーム、ジェル状化粧品等）、薬用化粧品、医薬品、医薬部外品として調製されたもの、及び適宜調製した水溶性あるいは脂溶性で流動性を高くした組成物から選ばれる少なくとも一つを用いることができる。また、剤1の性状である剤型としてはゲルタイプ、ローションタイプ、リキッドタイプ、含浸タイプから選ばれる少なくとも一つを用いることができる。

剤1に含有する有効成分は目的とする効果により適宜選択することができる。美白効果を得るためには剤1として美白剤を用いるものであり、この美白剤はビタミンC、ビタミンC誘導体、コウジ酸、グルコシド、グルタチオン、キウイエキス、エイジツエキス、アルブチン、アセロラエキスから選ばれる少なくとも一つを有効成分（美白成分）として含有する。また、皺の改善効果を得るためには有効成分として、ビタミンA、ビタミンA酸（レチノイン酸）誘導体、レチノール、グルタチオン、 α -ヒドロキシ酸、細胞賦活剤から選ばれる少なくとも一つを含有する剤1を用いることができる。また、痩身効果を得るためには脂肪燃焼に効果的な有効成分、すなわち、ビタミンB群、カプサイシン、カフェインから選ばれる少なくとも一つを含有する剤1を用いることができる。さらに、水虫の治療改善効果を得るためには剤1として、角質層深部に存在する白癬菌に対して有効なチオカルバミン酸系剤、イミダゾール系剤、アリルアミン系剤、アモロル

フィン系剤、ウンデシレン酸及びその誘導体、抗真菌剤、抗白癬剤の少なくとも一つを用いることができる。

そして、上記の超音波経皮浸透装置Aを用いて生体2に超音波を照射すると共に剤1を生体2の目的とする部位に浸透させるにあたっては、3つの方法がある。

5 1つ目の方法は剤1と超音波とを同時に生体2に使用する方法である。これは図1に示すように、剤1を皮膚表面2aに塗布するなどして使用し、この剤1を皮膚表面2aに残したまま剤1を介して生体2の皮膚表面2aに超音波を照射する方法である。この場合、超音波を生体2に照射しながら剤1を皮膚表面2aから浸透させるので、超音波を用いない場合に比べて剤1の浸透効果が高い。

10 2つ目の方法は剤1を使用した後に超音波を使用する方法である。これは図2(a)に示すように、剤1を皮膚表面2aに塗布するなどして使用した後、図2(b)に示すように、この剤1を放置したり取り除いたりして皮膚表面2aにほとんど残らないようにし、この後、図2(c)に示すように、生体2の皮膚表面2aに超音波を照射する方法である。この場合、剤1が皮膚表面2aからほとんど無くなった後、数分(約5～10分)経過してから超音波を照射することになるが、それでも皮膚表面2a上に残存している剤1及びその有効成分が経皮的に浸透するために、超音波を用いない場合に比べて剤1の浸透効果が高い。

20 3つ目の方法は剤1を使用する前に超音波を使用する方法である。これは図3(a)に示すように、生体2の皮膚表面2aに超音波を照射した後、図3(b)に示すように、超音波経皮浸透装置A及び後述の超音波伝達媒体25を取り除き、次に、図3(c)に示すように、剤1を皮膚表面2aに塗布するなどして使用する方法である。この場合、超音波を照射してから剤1を使用することになるが、超音波の照射により皮膚角質層の細胞間脂質が緩い状態が少なくとも30分間は継続するために、超音波の照射後30分以内に剤1を皮膚表面2aに塗布するなどして使用することによって、剤1及びその有効成分が経皮的に浸透し、超音波を用いない場合に比べて剤1の浸透効果が高い。

上記の3つの方法はそのうち2つ以上の方法を組み合わせて時系列的に順次行ったり、あるいは上記2以上の方法を順次繰り返して行ってもよい。

本発明の超音波経皮浸透装置Aを用いて超音波を皮膚表面2aに照射するにあ

たつて、照射部 4 の外面あるいはケーシング 10 の外面を皮膚表面 2 a に直接接
触させるようにしてもよいが、図 2、3 に示すように、照射部 4 と皮膚表面 2 a
の間に超音波伝達媒体 25 を介在させるようにしてもよい。超音波伝達媒体 25
は照射部 4 で生じた超音波を皮膚表面 2 a に伝達するものであつて、例えば、カ
5 ルボキシメチルセルロース（CMC）を配合したジェル状の水溶液などを用いる
ことができる。この超音波伝達媒体 25 は超音波の照射時において照射部 4 と皮
膚表面 2 a の両方に密着するものであり、皮膚表面 2 a に塗布したりあるいは後
述の基材に含浸させ、これを皮膚表面 2 a に貼り付けたりして、照射部 4 と皮膚
表面 2 a の間に設けることができる。また、この超音波伝達媒体 25 に上記の有
10 効成分を含有させて剤 1 として調製することができる。さらに、超音波伝達媒体
25 に上記の剤 1 を含有させて用いてもよい。

また、剤 1 を生体 2 に使用する場合に皮膚表面 2 a に剤 1 を塗布するほかに、
剤 1 を含浸させて保持させた基材を皮膚表面 2 a に貼り付けるようにしてもよい。
基材としては不織布等の布や紙のような入手が容易なシート状物を用いることが
15 できる。このように剤 1 を含浸させて保持させた基材を皮膚表面 2 a に貼り付け
るようにすると、剤 1 を皮膚表面 2 a に密着させた状態を長時間に亘って維持す
ることができて剤 1 の浸透効果を高くすることができ、また、剤 1 が垂れ落ちた
りすることがなく取扱いが容易になる。

図 4 には他の実施の形態を示す。この超音波経皮浸透装置 A は、剤 1 を浸透さ
20 せる部位の深度を検知するための検知部 5 を有する。検知部 5 は、診断用に用い
られる超音波の特性を利用している。この検知部 5 では、生体 2 に超音波を照射
すると共に、生体 2 内からの超音波の反射を捕らえることによって、剤 1 を浸透
したい部位の深度を測定して検知する。検知部 5 による検知結果は制御部 3 に送
られ、ここで検知部 5 で検知された深度に適した超音波の照射条件が決定される。
25 そして、この制御部 3 で決定された照射条件に基づいて照射部 4 の超音波振動子
からの超音波の照射が制御される。

また、この超音波経皮浸透装置 A には照射部 4 に二つの超音波振動子 20、2
1 が設けられている。この超音波振動子 20、21 は、種類が異なり、例えば、
発生する超音波の周波数が異なるか、又は、出力のオンとオフの間隔が異なる。

そして、目的や使用する部位あるいは照射条件などに応じて、超音波振動子 20、21 を各々個別に用いたり、交互に用いたりすることができる。その他の構成及び使用法は上記の実施の形態と同様である。なお、超音波振動子は 2 個に限らず、3 個以上設けてもよい。これにより、生体 2 の 2 つ以上の部位に対して同時に超音波を照射でき、あるいは 2 つ以上の異なる条件の超音波を交互に照射することができる。

この実施の形態では検知部 5 の検知により剤 1 を浸透させたい部位の深度を正確に把握してその深度に適した超音波の照射条件を選択することができ、非常に効果的に剤 1 を目的の部位に浸透させることができる。

また、本発明の超音波経皮浸透装置 A は、周波数（周波数帯域）が異なる 2 つ以上の超音波を発生するための制御部 3 と照射部 4 を備えて形成することができる。例えば、周波数が異なる 2 つの超音波を発生する場合、図 4 に示す超音波経皮浸透装置 A では、超音波振動子 20 から発生して皮膚表面 2 a に照射する超音波の周波数と超音波振動子 21 から発生して皮膚表面 2 a に照射する超音波の周波数が異なるように制御部 3 で制御することができる。このように周波数が異なる 2 つの超音波を発生する場合、皮膚の深部に作用させるための超音波として比較的低い帯域の周波数である 1 MHz 程度（0.5 ～ 2 MHz）の周波数の超音波を一方の超音波振動子 20 から発生すると共に、剤 1 を生体 2 に浸透させるための超音波として比較的高い帯域の周波数である 2 MHz 以上の周波数の超音波を他方の超音波振動子 21 から発生し、これら 2 つの周波数の超音波を組み合わせると同時に皮膚表面 2 a に照射することができる。また、上記の超音波経皮浸透装置は、周波数が異なる 2 つ以上の超音波を照射することができるように切替が可能であり、また、周波数が異なる 2 つ以上の超音波を交互あるいは順番に照射することができる。なお、剤 1 を生体 2 に浸透させるための比較的高い帯域の周波数の超音波は 10 MHz 以下にすることができる。

そして、周波数が異なる 2 つ以上の超音波を発生し、これら超音波を組み合わせると同時に皮膚表面 2 a に照射することによって、周波数が異なる 2 つ以上の超音波による生体 2 への異なる 2 つ以上の作用を組み合わせ（コンビネーション）で及ぼすことができ、剤 1 の生体 2 への浸透性を高めることができる。

また、本発明において、剤 1 の生体 2 への浸透効果を高めるための物理刺激機能、使用者に対する快適感を高めるための物理刺激機能、別の作用を加えるための物理刺激機能のうち、少なくとも一つ以上を備えることができる。剤 1 の生体 2 への浸透効果を高めるための物理刺激機能としては、例えば、剤 1 を浸透させる生体 2 の目的の部位に温める刺激を与える機能であり、温水、温風、スチーム、赤外線、遠赤外線、高周波等を利用して生体 2 の目的の部位に温める刺激を与えるための熱発生具（温熱治具）をケーシング 10 や照射部 4 に備えて超音波経皮浸透装置 A が形成される。また、使用者に対する快適感を高めるための物理刺激機能としては、例えば、剤 1 を浸透させる生体 2 の目的の部位にマッサージ刺激を与える機能であり、もむ、たたく、さする、圧迫及び開放の繰り返し等のマッサージ刺激を生体 2 の目的の部位に与えるマッサージ治具をケーシング 10 や照射部 4 に備えて超音波経皮浸透装置 A が形成される。また、別の作用を加えるための物理刺激機能としては、例えば、剤 1 を浸透させる生体 2 の目的の部位において細胞を活性化させる刺激を与える機能であり、電気刺激や光刺激レーザー等を利用して細胞を活性化させる刺激を生体 2 の目的の部位に与えるための細胞活性化治具をケーシング 10 や照射部 4 に備えて超音波経皮浸透装置 A が形成される。

次に、本発明を用いた剤 1 の浸透方法について具体的に説明する。

（具体例 1）

超音波経皮浸透装置 A としては図 1 のものを用いた。剤 1 としては美白剤を用いた。この美白剤としてはビタミン C 誘導体（リン酸アスコルビルマグネシウム塩）3%を含むカルボキシメチルセルロース（CMC）添加のジェル状水溶液を 1 c c（1 c m³）用いた。尚、ビタミン C 誘導体を含まないカルボキシメチルセルロース（CMC）添加のジェル状水溶液は超音波伝達媒体 25 である。

そして、上記の美白剤を皮膚表面 2 a に塗布し、この後、この美白剤を介して超音波経皮浸透装置 A の照射部 4 から超音波を生体 2 の皮膚表面 2 a に照射することにより、剤 1 を皮膚（表皮基底層）に浸透させた。この時、超音波の照射条件は、周波数が 5 M H z、皮膚表面 2 a に対する照射パワーが 0. 3 5 W / c m²、照射部 4 のプローブ面積（美白剤を介して照射部 4 が皮膚表面 2 a と接触す

る面積)が4.52cm²、超音波(パワー)の出力方法が連続出力(デューティー比が100%)、照射時間が5分間とした。

上記の具体例1について、ビタミンCの浸透量(皮膚1g中のアスコルビン量)を測定した。また、比較のために、上記の具体例1において超音波を照射し
5 なかったもの(コントロール1)についてもビタミンCの浸透量を測定した。結果を図5に示す。

図5から明らかなように、具体例1はコントロール1に比べて約5倍のビタミンCが浸透しており、超音波を使用した方が剤1及び有効成分の浸透効果が高いことが判る。

10 (具体例2)

まず、図2に示すように、皮膚表面2aに上記と同様の超音波伝達媒体25を塗布し、この超音波伝達媒体25を介して上記の具体例1と同様の超音波経皮浸透装置Aを用いて超音波を皮膚表面2aに照射し、皮膚表面2aに作用させた。照射条件は具体例1と同様にした。次に、超音波の照射後に皮膚表面2aから超
15 音波伝達媒体25を取り除き、30分間放置した。この後、超音波の照射を行った部分の皮膚表面2aに対して具体例1と同様の美白剤を塗布した。

この具体例2について、美白剤の塗布後からのビタミンCの浸透量(皮膚1g中のアスコルビン量)を経時的に測定した。また、比較のために、上記の具体例2において超音波を照射しなかったもの(コントロール2)、及び超音波の照射
20 後から1時間経過した後に美白剤を塗布したものについてもビタミンCの浸透量を経時的に測定した。結果を図6に示す。

図6から明らかなように、具体例2は、コントロール2や超音波の照射後から1時間経過した後に美白剤を塗布したものに比べて、ビタミンCの累積浸透量が大きくなっており、具体例2はコントロール2や超音波の照射後から1時間経過
25 した後に美白剤を塗布したものに比べて、ビタミンCが多く浸透しており、超音波を使用した後30分間以内に皮膚表面2aに剤1を塗布したものが剤1及び有効成分の浸透効果が高いことが判る。

(具体例3)

ビタミンC誘導体(リン酸アスコルビルマグネシウム塩)5%の化粧水(剤

1) を顔面全体にコットンにて塗布した後、上記と同様の美白成分を含まないジェル状の超音波伝達媒体 25 を介して半顔のみに超音波を 10 分間照射した。この時の超音波の照射条件は、周波数が 1 MHz、皮膚表面 2 a に対する照射パワーが 0.5 W/cm^2 、照射部 4 のプローブ面積が 4.52 cm^2 、超音波（パワー）の出力方法が連続出力（デューティー比が 100%）とした。

このような作業をほぼ毎日施術し、2～3ヶ月後の結果を図 7 に示す。図 7 は剤 1 と超音波の両方を使用した半顔（剤＋超音波）と、剤 1 のみを使用した半顔（剤のみ）とのシミの色の変化を比較したものであるが、剤 1 と超音波の両方を使用した半顔は剤 1 のみを使用した半顔よりもシミの色が明るく（白く）なって美白効果が高い。すなわち、超音波の照射前に剤 1 を塗布しても、超音波による剤 1 の浸透効果が十分に高いことを示している。

請 求 の 範 囲

1. 有効成分を含んだ剤を皮膚表面から生体に浸透させるにあたって、超音波の振動を皮膚表面から生体に浸透させる超音波経皮浸透装置であって、

5 皮膚又は剤に接触可能な面から、周波数が0.5MHz以上の超音波を照射する照射部と、

前記照射部の照射条件を制御する制御部と
を備える、超音波経皮浸透装置。

10 2. 前記制御部は、超音波の照射条件である周波数、照射パワー、出力のオンとオフとの間隔、照射時間のうちの少なくとも一つを制御する、請求項1に記載の超音波経皮浸透装置。

3. さらに、前記剤を浸透させる部位の深度を検知する検知部を有し、

前記制御部は、前記検知部により検知された深度に剤を浸透させるための照射条件を制御する、請求項1に記載の超音波経皮浸透装置。

15 4. 前記照射部は、周波数が異なる2以上の超音波を照射する、請求項1に記載の超音波経皮浸透装置。

5. 前記照射部は、略1MHzの周波数の超音波と、2MHz以上の周波数の超音波とを照射する、請求項4に記載の超音波経皮浸透装置。

20 6. 前記剤を浸透させる部位を温める温熱治具、前記剤を浸透させる部位に圧迫及び開放の繰り返しを行うマッサージ治具、前記剤を浸透させる部位に電気刺激を加える電気刺激治具、及び、前記剤を浸透させる部位に光刺激を加える光刺激治具のいずれか一つをさらに備える、請求項1に記載の超音波経皮浸透装置。

7. 有効成分を含んだ剤を皮膚表面から生体に浸透させるにあたって、超音波の振動を皮膚表面から生体に浸透させる超音波経皮浸透キットであって、

25 有効成分を含んだ剤と、

前記剤に接触可能な面から、周波数が0.5MHz以上の超音波を照射する照射部と、

前記照射部の照射条件を制御する制御部と
を備える、超音波経皮浸透キット。

8. 前記制御部は、前記超音波の周波数を3～7MHzの範囲の周波数に制御する、請求項7に記載の超音波経皮浸透キット。

9. 前記有効成分は、ビタミンC、ビタミンC誘導体、コウジ酸、グルコシド、グルタチオン、キウイエキス、エイジツエキス、アルブチン、アセロラエキスの群から選ばれる少なくとも一つを用いる、請求項8に記載の超音波経皮浸透キット。

10. 前記有効成分は、ビタミンA、ビタミンA酸誘導体、レチノール、グルタチオン、 α -ヒドロキシ酸、細胞賦活剤の群より選ばれる少なくとも一つの有効成分を用いる、請求項7に記載の超音波経皮浸透キット。

11. 前記有効成分は、ビタミンB群、カプサイシン、カフェインの群から選ばれる少なくとも一つの有効成分を用い、

前記制御部により超音波の周波数を0.7MHz以上に制御する、請求項7に記載の超音波経皮浸透キット。

12. 前記有効成分は、チオカルバミン酸系剤、イミダゾール系剤、アリルアミン系剤、アモロルフィン系剤、ウンデシレン酸及びその誘導体、抗真菌剤、抗白癬剤の群から選ばれる少なくとも一つの有効成分である、請求項7に記載の超音波経皮浸透キット。

13. 前記剤は、基材に含浸されている、請求項7に記載の超音波経皮浸透キット。

14. 有効成分を含んだ剤を皮膚に接触させると同時に、前記剤を介して周波数が0.5MHz以上の超音波を皮膚表面に照射する、超音波経皮浸透方法。

15. 有効成分を含んだ剤を皮膚に接触させた後、超音波を伝達する媒体を介して周波数が0.5MHz以上の超音波を皮膚表面に照射する、超音波経皮浸透方法。

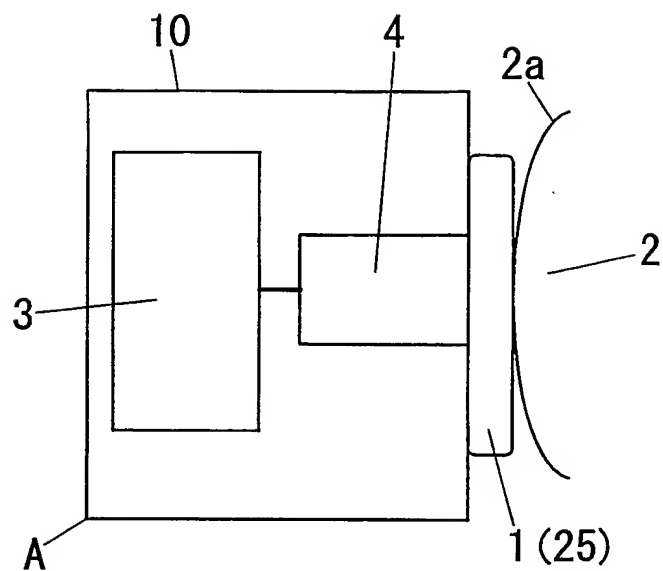
16. 周波数が0.5MHz以上の超音波を皮膚表面に照射した後、有効成分を含んだ剤を前記超音波を浸透させた前記皮膚に接触させる、超音波経皮浸透方法。

17. 有効成分を含んだ剤を皮膚に接触させる過程と、
周波数が0.5MHz以上の超音波を皮膚表面に照射する過程と、

有効成分を含んだ剤を皮膚に接触させると同時に、前記剤を介して周波数が0.5 MHz以上の超音波を皮膚表面に照射する過程と
の3つの過程のうち2以上の過程を選択し、前記選択した過程を時系列的に順に行う、超音波経皮浸透方法。

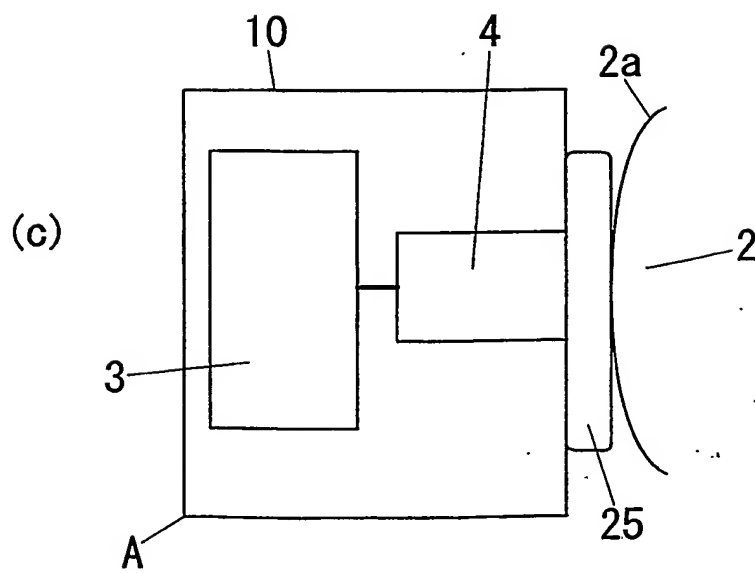
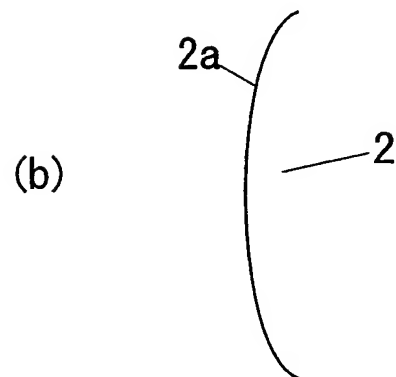
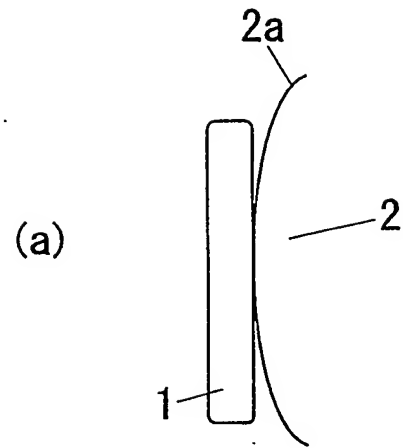
1 / 7

図 1



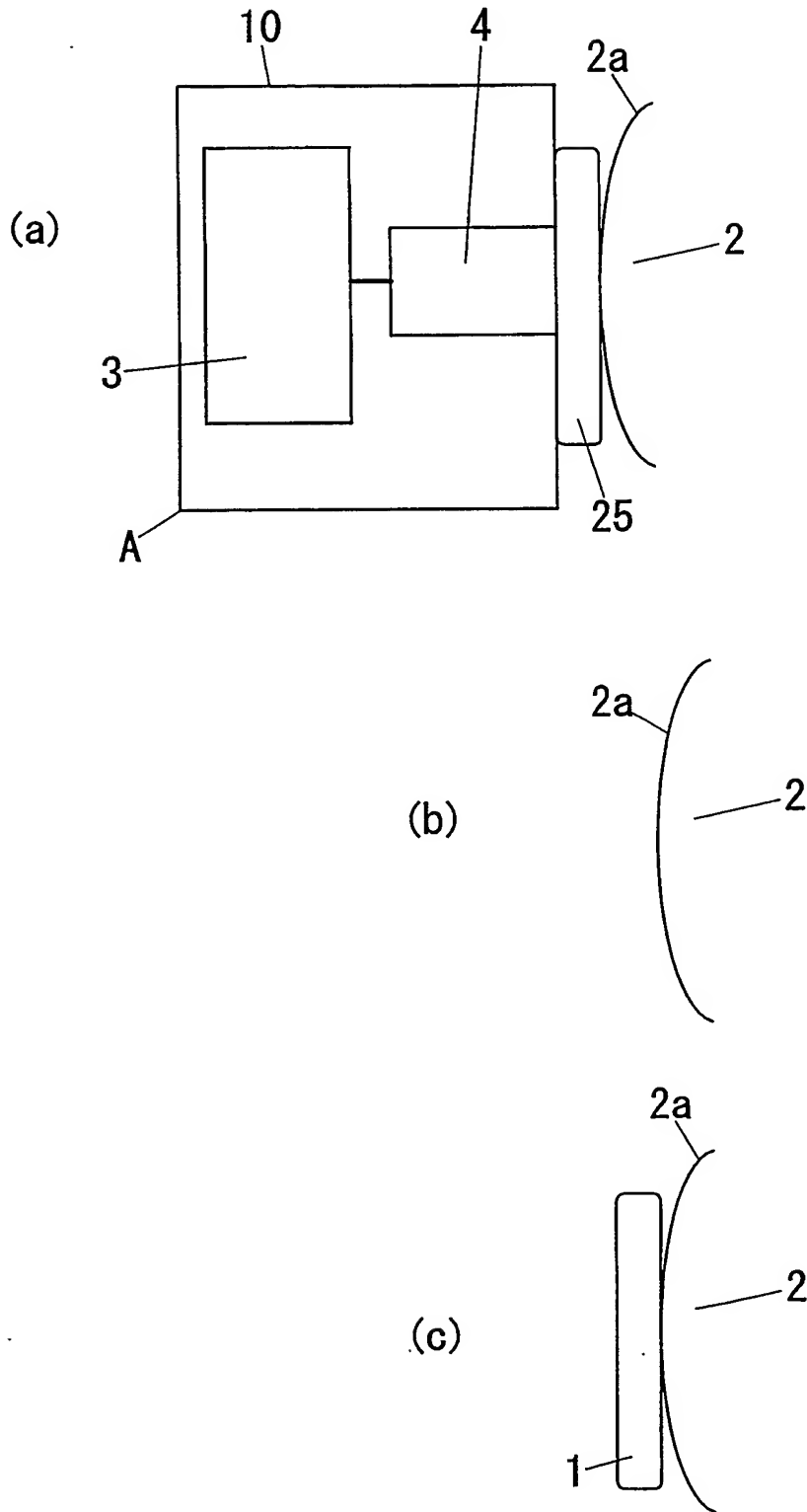
2 / 7

図 2



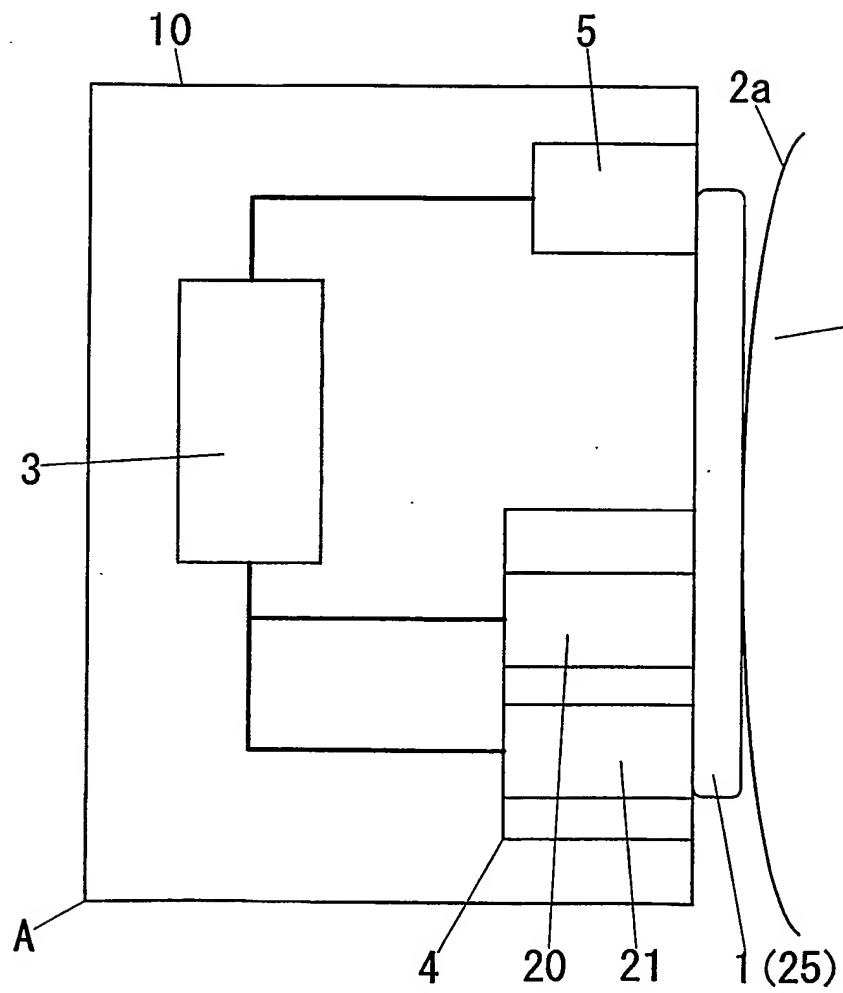
3 / 7

図 3



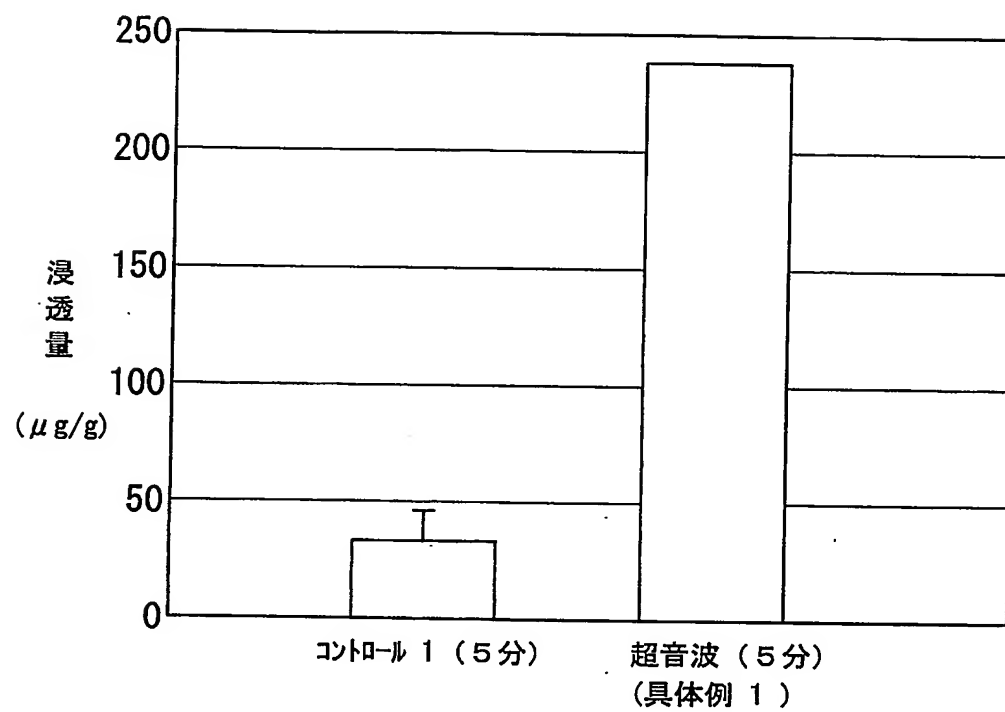
4 / 7

図 4



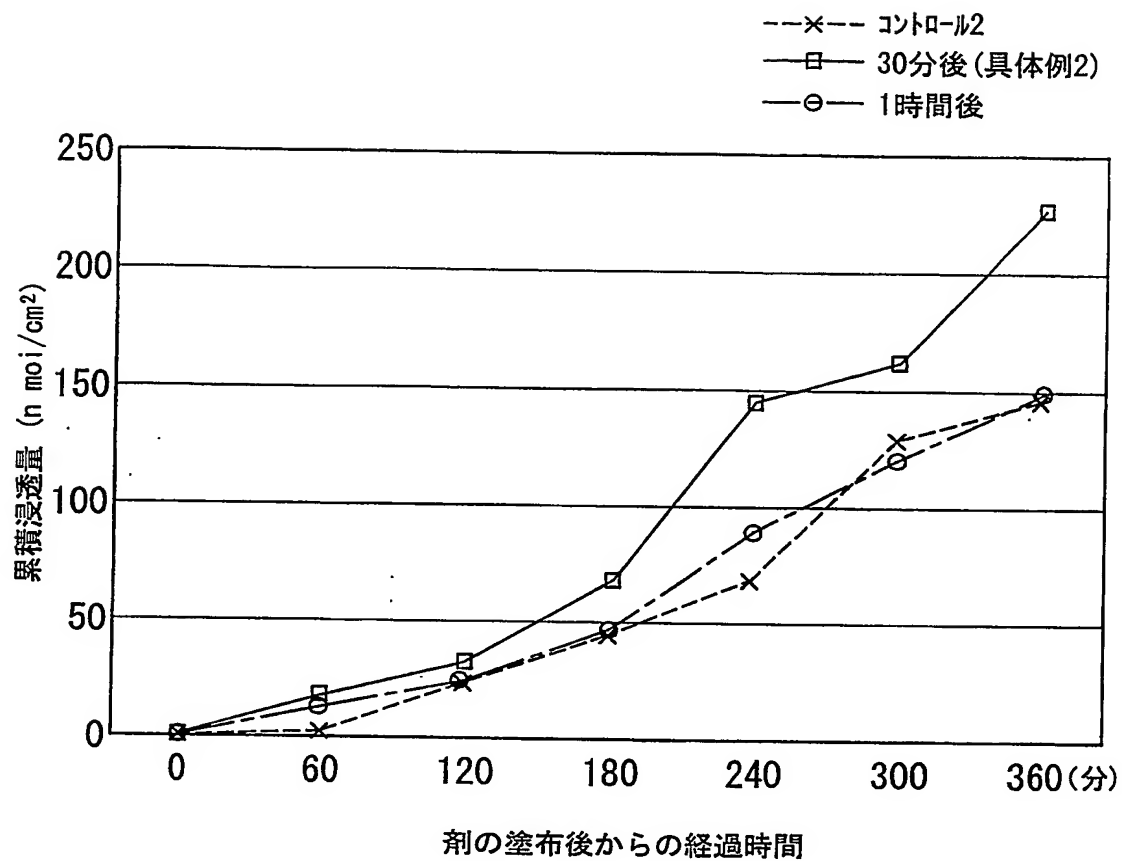
5 / 7

図 5



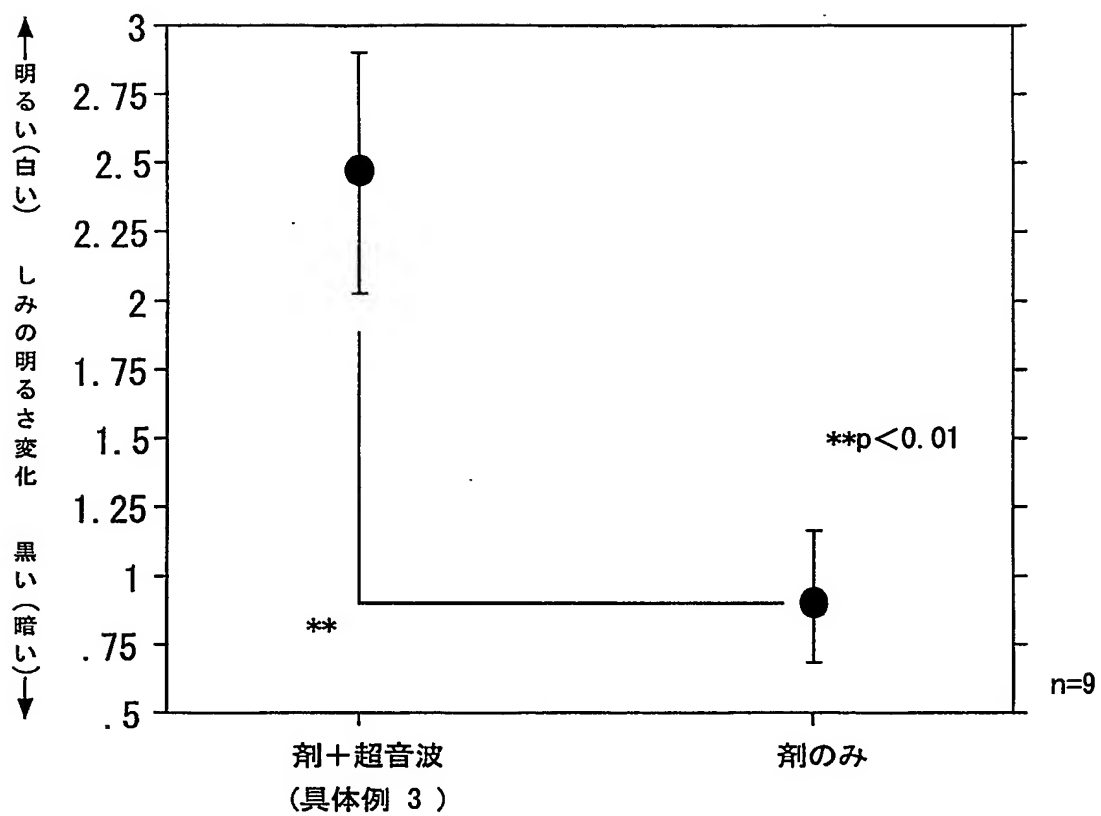
6 / 7

図 6



7 / 7

図 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/00455

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61M37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61M37/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2003 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 7-24074 A (Katsuro TACHIBANA), 27 January, 1995 (27.01.95), Par. Nos. [0001], [0027] & EP 634189 A	1, 7
X	JP 64-500247 A (Massachusetts Institute of Technology), 02 February, 1989 (02.02.89), Full text & WO 88/00001 A	1, 7
X	JP 8-502424 A (Endodermic Medical Technologies Co.), 19 March, 1996 (19.03.96), Full text & WO 94/08655 A	1, 7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
06 May, 2003 (06.05.03)

Date of mailing of the international search report
20 May, 2003 (20.05.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00455

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14-17

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 14-17 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the regulations under the PCT.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Our search has found that a ultrasonic percutaneous permeating device in claim 1 and a ultrasonic percutaneous permeating kit in claim 7 are disclosed in the following documents.

Accordingly, inventions in claim 1 and 7 are not novel and have no special technical features within the meaning of PCT Rule 13.2, second sentence, since they make no contribution over the prior art.

Therefore, there are no features common to all the claims.

(Continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1, 7

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00455

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

Since there exist no other common features to be considered to be special technical feature within the meaning of PCT Rule 13.2, second sentence, no technical relationship within the meaning of PCT Rule 13 can be found among those different inventions.

Accordingly, it is clear inventions in claims 1-13 do not fulfill the requirement of unity of invention.

And, claim 2 pertains to a ultrasonic percutaneous permeating device provided with "a control unit" with specific control descriptions.

Claim 3 pertains to a ultrasonic percutaneous permeating device provided with a specific "detection unit".

Claims 4, 5 pertain to a ultrasonic percutaneous permeating device provided with "an irradiation unit" "for emitting at least two ultrasonic waves having different frequencies".

Claims 6 pertains to a ultrasonic percutaneous permeating device additionally provided with one of a thermotherapy device, a massaging treatment device, an electric stimulus treatment device, and light stimulus treatment device.

Claim 8 pertains to a ultrasonic percutaneous permeating kit having a specified frequency range of ultrasonic wave.

Claim 10 pertains to a ultrasonic percutaneous permeating kit provided with specific "effective components".

Claim 11 pertains to a ultrasonic percutaneous permeating kit provided with another "effective components".

Claim 12 pertains to a ultrasonic percutaneous permeating kit provided with still another "effective components".

Claim 13 pertains to a ultrasonic percutaneous permeating kit having "an agent" "impregnated in a substrate".

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61M 37/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61M 37/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1926-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2003年 日本国登録実用新案公報 1994-2003年 日本国実用新案登録公報 1996-2003年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 7-24074 A (立花 克郎) 1995. 01. 27, 第【0001】, 【0027】欄 & EP 634189 A	1, 7
X	JP 64-500247 A (マサチューセッツ インステイチュート オブ テクノロジー) 1989. 02. 02, 全文, & WO 88/00001 A	1, 7
X	JP 8-502424 A (エントナーミック・メディカル・テクノロジー・カンパニー) 1996. 03. 19 全文, & WO 94/08655 A	1, 7
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 06. 05. 03	国際調査報告の発送日 20.05.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 中田 誠二郎 3E 9252 電話番号 03-3581-1101 内線 3344	

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14-17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 14-17 は、手術又は治療による人体の処置方法に該当し、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

調査の結果、請求の範囲1に記載された超音波経皮浸透装置、及び、請求の範囲7に記載された超音波経皮浸透キットは、下記文献に開示されているものであることが明かとなった。

結果として、請求の範囲1及び7記載の発明は、新規なものではなく、先行技術の域を出ないから、PCT規則13.2の第2文の意味において、請求の範囲1及び7には特別な技術的特徴はない。

それ故、請求の範囲全てに共通の事項はない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1, 7

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第II欄の続き

PCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しないので、それらの相違する発明の間にPCT規則13の意味における技術的関連を見いだすことはできない。

よって、請求の範囲1-1.3は発明の単一性を満たしていないことが明かである。

そして、請求の範囲2は、特定の制御内容の「制御部」を備えた、超音波経皮浸透装置に関するものである。

請求の範囲3は、特定の「検知部」を備えた、超音波経皮浸透装置に関するものである。

請求の範囲4, 5は、「周波数が異なる2以上の超音波を照射する」「照射部」を備えた、超音波経皮浸透装置に関するものである。

請求の範囲6は、温熱治具、マッサージ治具、電気刺激治具、及び、光刺激治具のいずれか一つをさらに備えた、超音波経皮浸透装置に関するものである。

請求の範囲8は、超音波の周波数範囲を特定した、超音波経皮浸透キットに関するものである。

請求の範囲10は、特定の「有効成分」を備えた、超音波経皮浸透キットに関するものである。

請求の範囲11は、別の「有効成分」を備えた、超音波経皮浸透キットに関するものである。

請求の範囲12は、さらに別の「有効成分」を備えた、超音波経皮浸透キットに関するものである。

請求の範囲13は、「剤」が「基材に含浸されている」、超音波経皮浸透キットに関するものである。